

青海东部地区酒精性肝病中医证型分布及其与肝脏瞬时弹性成像参数相关性研究

祝海娟 敬小华

(青海省中医院, 青海西宁 810000)

摘要 目的:分析青海东部地区酒精性肝病(ALD)患者中医证型分布规律及其与肝脏瞬时弹性成像参数(肝脏硬度值、脂肪衰减值)、酒龄的相关性。方法:选择符合纳入标准的229例青海东部地区ALD患者,由至少2位副主任医师确定患者的主要中医证型,分析各证型占比。取证型占比排名前4位的患者,记录患者酒龄,运用瞬时弹性成像技术检测患者肝脏硬度值、脂肪衰减值。采用皮尔逊卡方检验对患者中医证型与酒龄、肝脏硬度值、脂肪衰减值的相关性进行分析。结果:229例青海东部地区ALD患者不同中医证型所占百分比排在前4位的分别是湿热内蕴型、肝郁脾虚型、脾虚痰湿型、肝脾血瘀型。肝脾血瘀型患者的肝脏硬度值显著大于其他组($P < 0.05$),脾虚痰湿型患者的脂肪衰减值显著低于其他组($P < 0.05$)。中医证型与酒龄、肝脏硬度值、脂肪衰减值相关性分析,经皮尔逊卡方检验,酒龄显著性值为 $P = 0.565$ ($P > 0.05$),肝脏硬度值与脂肪衰减值显著性值均为 $P = 0.000$ ($P < 0.05$),且列联系数分别为0.399与0.404。结论:青海东部地区ALD患者中医证型主要为湿热内蕴型、肝郁脾虚型、脾虚痰湿型、肝脾血瘀型;中医证型与肝脏硬度值及脂肪衰减值之间均存在关联性,肝脾血瘀型患者肝纤维化程度更重,脾虚痰湿型患者肝细胞脂肪变性程度最轻;酒龄与中医证型之间不存在关联性。

关键词 酒精性肝病;中医证型;肝脏硬度值;脂肪衰减值;瞬时弹性成像

基金项目 青海省科技计划(2019-SF-138)

青海地处青藏高原,气候寒冷,特殊的地理环境和气候因素,使本地居民养成了喜饮烈性白酒的习惯。随着经济的发展,人民生活水平的提高,过度饮酒人数上升,近年来酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)发病率呈逐年上升趋势。据统计,青海省中医院肝病科住院的ALD患者占科室住院患者的比例由2006年的6%上升至2015年的19.6%。ALD是一种与饮酒相关的肝脏疾病,主要表现为酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝硬化^[1-2]。相关研究表明,青海东部地区男性饮酒率为50.14%^[3]。目前,针对ALD的治疗尚无特效药,西医治疗本病的方法包括戒酒、营养支持、保肝等,中医辨证论治和整体观念用于治疗ALD优势明显,采用中成药或中药复方可以很好地改善患者临床症状、延缓疾病的进展^[4]。为探索青海东部地区ALD患者中医证型与病情程度的相关性,以更好地指导ALD早期治疗及预后判断,本研究就青海东部地区ALD患者中医证型分布及其与肝脏瞬时弹性成像参数(肝脏硬度值、脂肪衰减值)、酒龄间的相关性进行分析,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2019年1月至2021年1月就诊于青海省中医院、互助县中医院、民和县中医院、湟中县中医院、乐都县中医院符合纳入标准的229例ALD患者。其中男222例,女7例;平均年龄(49.73 ± 9.88)岁;均居住于青海东部地区2年或以上。

1.2 诊断标准 按照《酒精性肝病基层诊疗指南(2019年)》^[5]中酒精性肝病的诊断标准。

1.3 纳入标准 年龄18~90岁;在青海东部地区生活 ≥ 2 年;符合酒精性肝病诊断标准;被研究者同意其个人诊疗信息被用于本研究。

1.4 排除标准 合并嗜肝病毒现症感染以及药物、中毒性肝损伤和自身免疫性疾病等的患者;妊娠期或哺乳期女性;病历资料不全者。

2 研究方法

2.1 研究指标

2.1.1 中医证型分布 根据《中医临床诊疗术语:证候部分》^[6]并结合青海省中医院肝病科经验,将ALD患者的中医证型分为8类:肝脾血瘀型、肝肾阴虚型、肝郁脾虚型、肝郁气滞型、脾虚湿阻型、脾虚痰湿

型、湿热内蕴型、痰瘀互结型。由2位及以上副主任医师共同确定229例患者的中医证型,统计各证型占比。因结果显示中医证型占比排名后4位的证型患者偏少,故取证型占比排名前4位的患者进行后续指标检测。

2.1.2 肝脏硬度值、脂肪衰减值 选择中医证型占比排名前4位的患者,运用瞬时弹性成像技术检测其肝脏硬度值、脂肪衰减值。

2.1.3 中医证型与酒龄、肝脏硬度值、脂肪衰减值相关性分析 选择中医证型占比排名前4位的患者,将患者酒龄分为3个阶段(≤ 10 年、10~20年、 > 20 年),肝脏硬度值分为3个级别(≤ 10 kPa、10~20 kPa、 > 20 kPa),脂肪衰减值分为3个级别(≤ 250 dB/m、250~280 dB/m、 > 280 dB/m),统计不同中医证型患者各个阶段/级别例数及占比,并进行相关性分析。

2.2 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件对数据进行分析,计数资料用例数和百分数(%)表示,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,不同中医证型组间相同指标比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD检验。不同中医证型与酒龄、肝脏硬度值及脂肪衰减值之间的关联性分析采用皮尔逊卡方检验及列联系数。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 研究结果

3.1 青海东部地区ALD患者不同中医证型分布 青海东部地区ALD患者各中医证型例数占比排在前4位的是:湿热内蕴型(27.51%)、肝郁脾虚型(27.51%)、脾虚痰湿型(12.66%)、肝脾血瘀型(10.04%)。详见表1。

3.2 不同中医证型患者肝脏硬度值、脂肪衰减值比较 湿热内蕴型、肝郁脾虚型、脾虚痰湿型、肝脾血瘀型4组证型患者中,肝脾血瘀型患者肝脏硬度值显著高于其他证型患者($P < 0.05$),脾虚痰湿型患者脂肪衰减值显著低于其他证型患者($P < 0.05$)。详见表2。

3.3 中医证型与酒龄相关性分析 经皮尔逊卡方检验,酒龄显著性值为 $P = 0.565$ ($P > 0.05$),认为青海东部地区ALD患者的中医证型与酒龄之间不存在关联性。详见表3。

3.4 中医证型与肝脏硬度值、脂肪衰减值相关性分析 经皮尔逊卡方检验,肝脏硬度值与脂肪衰减值显著性值均为 $P = 0.000$ ($P < 0.05$),列联系数分别为0.399与0.404,认为中医证型与肝脏硬度值及脂肪衰减值之间均存在关联性。详见表4、表5。

表1 青海东部地区ALD患者不同中医证型分布

序号	中医证型	例数	百分比/%	序号	中医证型	例数	百分比/%
1	湿热内蕴型	63	27.51	5	脾虚湿阻型	19	8.30
2	肝郁脾虚型	63	27.51	6	肝郁气滞型	12	5.24
3	脾虚痰湿型	29	12.66	7	痰瘀互结型	12	5.24
4	肝脾血瘀型	23	10.04	8	肝肾阴虚型	8	3.49

表2 青海东部地区ALD不同中医证型患者肝脏硬度值及脂肪衰减值比较($\bar{x} \pm s$)

中医证型	例数	肝脏硬度值/(kPa)	脂肪衰减值/(dB/m)
肝脾血瘀型	23	25.774 $\pm$ 14.674	266.957 $\pm$ 21.034 [△]
肝郁脾虚型	63	12.073 $\pm$ 11.421 [#]	257.608 $\pm$ 40.557
脾虚痰湿型	29	8.562 $\pm$ 4.945 [#]	238.362 $\pm$ 52.403 ^{#*}
湿热内蕴型	63	12.643 $\pm$ 9.132 [#]	263.021 $\pm$ 40.778 [△]
<i>F</i>		13.496	7.736
<i>P</i>		0.000	0.000

注:与肝脾血瘀型比较,[#] $P < 0.05$;与肝郁脾虚型比较,^{*} $P < 0.05$;与脾虚痰湿型比较,[△] $P < 0.05$ 。

表3 青海东部地区ALD患者中医证型与酒龄的相关性 单位:例/%

中医证型	例数	酒龄			χ^2	<i>P</i>
		≤ 10 年	10~20年	> 20 年		
肝脾血瘀型	23	13 (56.52)	5 (21.74)	5 (21.74)	4.834	0.565
肝郁脾虚型	63	31 (49.21)	16 (25.40)	16 (25.40)		
脾虚痰湿型	29	10 (34.48)	13 (44.83)	6 (20.69)		
湿热内蕴型	63	29 (46.03)	19 (30.16)	15 (23.81)		

表4 青海东部地区ALD患者中医证型与肝脏硬度值的相关性 单位:例/%

中医证型	例数	肝脏硬度值			χ^2	<i>P</i>
		≤ 10 kPa	10~20 kPa	> 20 kPa		
肝脾血瘀型	23	1 (4.35)	11 (47.83)	11 (47.83)	33.626	0.000
肝郁脾虚型	63	40 (63.49)	14 (22.22)	9 (14.29)		
脾虚痰湿型	29	21 (72.41)	7 (24.14)	1 (3.45)		
湿热内蕴型	63	33 (52.38)	20 (31.75)	10 (15.87)		

注:列联系数为0.399。

表5 青海东部地区ALD患者中医证型与脂肪衰减值的相关性 单位:例/%

中医证型	例数	脂肪衰减值			χ^2	<i>P</i>
		≤ 250 dB/m	250~280 dB/m	> 280 dB/m		
肝脾血瘀型	23	5 (21.74)	12 (52.17)	6 (26.09)	34.770	0.000
肝郁脾虚型	63	20 (31.75)	27 (42.86)	16 (25.40)		
脾虚痰湿型	29	15 (51.72)	12 (41.38)	2 (6.90)		
湿热内蕴型	63	5 (7.94)	23 (36.51)	35 (55.56)		

注:列联系数为0.404。

4 讨论

有研究显示,我国每年死于ALD的患者占所有饮酒者的4.5%^[7],ALD的高发已成为我国一项重要的公共卫生问题。研究表明,酒龄、酒量、性别、肥胖、年龄、种族、肝炎病毒感染等为ALD发病的危险因素^[8],无节制的饮酒是导致ALD的病因,戒酒无疑是治疗ALD的首要原则。西医治疗本病主要采取抗炎、护肝等方法,中医药可以在延缓病情进展或改善临床症状方面发挥治疗慢性病的优势,中西医结合或是未来治疗ALD的大方向。西医观点“早发现、早治疗、早预防”与中医提倡“未病先防、已病防变、既病防复”的观念一致。近年来,有研究证实ALD中医证型与西医实验室检查指标之间有一定的关联性^[9-10],利用这种关联可以帮助医师精准辨证,从而提高临床疗效,实现早期预防、早期治疗。

4.1 青海东部地区ALD湿热内蕴、肝郁脾虚证患者数量多于其他证型 本研究发现,青海东部地区ALD患者主要中医证型是湿热内蕴型、肝郁脾虚型、肝脾血瘀型、脾虚痰湿型,其中辨证为湿热内蕴型、肝郁脾虚型的患者数量多于其他证型。蔡婷婷^[11]研究发现湿热贯穿于ALD全程,所以清热利湿是治疗本病的关键。钟群燕^[12]对140例ALD患者进行研究,发现湿热内蕴证属本病重要证型,认为湿热与本病发病密切相关。中医认为,酒气剽悍有大毒,属湿热之品,长期过度饮酒造成湿热之邪内蕴于体内,致脾失健运,故湿热内蕴型、肝郁脾虚型多见,湿热贯穿本病全程。所以,化痰解毒、清热利湿健脾应成为本病的主要治法^[13]。

4.2 肝脾血瘀型ALD患者肝脏硬度值高于其他证型 本研究结果表明,辨证为肝脾血瘀型的ALD患者肝脏硬度值显著高于其他证型患者,这与相关研究结果一致^[14],可能是由于病情迁延不愈,肝脾两虚,正虚血瘀,肝纤维化的程度加重。青海地处青藏高原,冬季气候寒冷,夏季紫外线直射时间长,致此处缺氧、寒冷、干燥,从而导致久住此处的人群血液循环不畅,长期可致气滞血瘀。本研究表明,青海东部地区ALD患者肝脾血瘀证型多见,且与肝脏硬化程度呈正相关,提示此型病情更重。

4.3 脾虚痰湿型ALD患者的脂肪衰减显著低于其他证型,肝脾血瘀型脂肪衰减高于其他证型 本研究结果表明,脾虚痰湿型ALD患者的脂肪衰减显著低于其他证型,这与王玉衡等^[15]的研究一致。肝脾血瘀型ALD患者脂肪衰减高于其他证型,考虑ALD患者多出现肝脏增大,合并脂肪变性,酒精性肝硬化患者肝细胞脂肪变性亦严重,根据临床经验,

酒精性肝硬化患者去除酒精病因后,立即好转并持续有显著疗效者较少,多需1~2年时间治疗才能使肝脏处于相对稳定期,结合本研究结果考虑此现象与脂肪变性有关。

4.4 肝脾血瘀型最易发展为重型ALD 根据肝脏瞬时弹性成像参数,肝脾血瘀型ALD患者肝脏硬度值及脂肪衰减均最高,说明此型患者脂肪肝及肝硬化最为严重,且中医证型与肝脏硬度值及脂肪衰减均呈正相关。肝脏硬度值及脂肪衰减越大,提示血瘀越明显,故临床在ALD早期可加用活血类药物以预防血瘀形成,从而预防疾病发展至重型。

综上所述,青海东部地区ALD患者中医辨证多为湿热内蕴型、肝郁脾虚型、脾虚痰湿型、肝脾血瘀型。肝脾血瘀型患者的肝脏硬度值及脂肪衰减均高于其他证型,病情最重,病程长,临床需预防发展至此型;脾虚痰湿型患者的脂肪衰减最低,病情最轻,且容易治愈,ALD患者应在此阶段及时治疗,防止疾病进一步发展。ALD早期有些患者无明显不适,故导致疾病隐匿性发病至病情严重时才能发现。通过肝脏瞬时弹性成像技术结合中医辨证早期就能对病情的分期、严重程度进行初步判断,以更好地预防疾病的发生发展。临床医师辨证治疗ALD时可以参考西医生化数据及肝脏瞬时弹性成像参数,从诊断到治疗全面中西医结合,使患者获益更大。发挥中医治未病的特色优势,以期取得有效的戒瘾治疗,从而让越来越多的ALD患者受益,早期诊断、早期治疗、早期干预,使ALD患者躯体及心理都向着健康状态发展,恢复社会功能及家庭社会责任,最终提升患者的整体生活质量,是我们今后努力的方向。

参考文献

- [1] CENI E, MELLO T, GALLI A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (47): 17756.
- [2] LI Y Y, ZHOU J Y. Roles of silent information regulator 1-serine/arginine-rich splicing factor 10-lipin 1 axis in the pathogenesis of alcohol fatty liver disease[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242 (11): 1117.
- [3] 王永芹, 才让, 祁蕙燕, 等. 不同海拔地区18岁以上人群饮酒行为调查及分析[J]. 高原医学杂志, 2016, 26 (1): 56.
- [4] 周步高, 艾志福, 喻松仁. 中药干预酒精性肝损伤的临床研究现状[J]. 江西中医药, 2014, 45 (5): 74.
- [5] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 酒精性肝病基层诊疗指南(2019年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37 (1): 36.
- [6] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语: 证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 23.

“健脾利水方”联合常规疗法治疗卵巢过度刺激综合征57例临床研究

孙 莉 张勤华

(同济大学附属第一妇婴保健院,上海201203)

摘 要 目的:观察在纠正血液浓缩等常规干预基础上加用中药汤剂健脾利水方治疗卵巢过度刺激综合征的临床疗效。方法:将114例脾虚型卵巢过度刺激综合征患者随机分为治疗组与对照组,每组57例。对照组采用常规治疗,如纠正血液浓缩、健康宣教、心理干预、饮食指导等,治疗组在对照组治疗的基础上加用中药汤剂健脾利水方,2组疗程均为10 d。观察并比较2组患者治疗前后卵巢直径、雌孕激素[雌二醇(E_2)、孕激素(P)]、血清学指标[纤维蛋白原(FIB)、白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)]、胸腹腔积液指标[乳酸脱氢酶(LDH)、腺苷脱氨酶(ADA)]改变情况,并进行临床疗效比较。结果:治疗组总有效率为96.49%,明显高于对照组的82.46% ($P < 0.05$)。治疗后2组患者卵巢直径、 E_2 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), P水平较治疗前明显升高 ($P < 0.05$), 治疗组上述指标改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后2组患者血清FIB、IL-6、VEGF水平及胸腹腔积液中LDH、ADA水平均明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论:在常规疗法基础上加用健脾利水方治疗卵巢过度刺激综合征疗效确切,其可能的作用机制是调节雌孕激素水平抑制卵巢增大,并缓解炎症反应,改善心肌、肝脏功能,进而改善妊娠结局,值得进一步研究和推广。

关键词 卵巢过度刺激综合征;健脾利水方;雌二醇;孕激素;纤维蛋白原;血管内皮生长因子;乳酸脱氢酶;腺苷脱氨酶

基金项目 上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2020 LQ015);上海市综合医院中西医结合专项(ZHYY-ZXYJHZX-202106);上海市2020年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项(20 Z21900404)

卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)在临床上较为常见,为辅助生殖技术应用过程中最常见也最严重的并发症,轻者仅表现为卵巢囊性增大,重者有胸腹腔积液形成,血液浓缩,电解质紊乱,肝、肾功能受损,形成血栓造成组织栓塞等,甚至导致死亡^[1]。本病在超促排卵过程

中有较高的发病率,是严重影响患者生理和心理健康的医源性并发症^{[2]2874}。流行病学调查表明,OHSS发生率为0.6%~14%,随着辅助生殖技术的不断发展,其发病率在迅速上升^{[2]2874},尤其在体外受精-胚胎移植周期中,轻、中、重度OHSS的发生率分别为20%~33%、3%~6%、0.1%~0.2%,极大地影响了辅助

- [7] FAN J G. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28 (S1): 11.
- [8] ORMAN E S, ODENA G, BATALLER R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28 (S1): 77.
- [9] 严清霜. 酒精性肝病中医证素分布规律研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2012.
- [10] 韩相国, 鹿守印, 罗爱琴, 等. 超声诊断脂肪肝与酒精肝的临床价值[J]. 实用医学影像杂志, 2017, 18 (1): 88.
- [11] 蔡婷婷. 酒精性肝病的中医体质认识与治疗[J]. 医药前沿, 2012 (31): 310.
- [12] 钟群燕. 湿热质酒精性肝病患者的证素分布规律及相关指标的临床研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2019.

- [13] 于成文, 卢秉久. 中医药辨证治疗酒精性肝病浅析[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25 (2): 60.
- [14] 唐艳芳, 刘旭东, 赵晓芳, 等. 肝脏硬度与慢性乙型肝炎中医证型的关系及联合APRI、FIB-4、GP对肝纤维化的诊断价值[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31 (4): 312.
- [15] 王玉衡, 张海鸥. 应用脂肪衰减参数评价非酒精性脂肪肝与中医证型关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27 (1): 16.

第一作者: 祝海娟 (1982—), 女, 本科学历, 副主任医师, 主要从事中医治疗肝病研究。13149402@qq.com

收稿日期: 2021-09-26

编辑: 吴 宁 张硕秋